

· 述评 ·

儿童慢性乙型肝炎患者基于干扰素治疗策略的临床治愈之路

朱世殊 董漪

解放军总医院第五医学中心青少年肝病诊疗与研究中心,北京 100039

通信作者:朱世殊,Email:302zss@sina.com

【摘要】儿童慢性乙型肝炎(CHB)患者主要是通过 IFN 和核苷类似物进行抗病毒治疗,首选方案为 IFN 治疗。部分患者采取单一 IFN 或 IFN 联合或序贯核苷类似物抗病毒治疗,可以达到 HBsAg 清除即临床治愈的效果。目前面临的挑战是如何应用基于 IFN 的个体化抗病毒治疗策略使 CHB 患儿获得更多的临床治愈。

【关键词】儿童;慢性乙型肝炎;干扰素;核苷类似物;临床治愈

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20200427-00144

Clinical cure of children with chronic hepatitis B based on interferon therapy

Zhu Shishu, Dong Yi

The Children's Liver Disease Therapy and Research Center, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Zhu Shishu, Email:302zss@sina.com

【Abstract】 Children with chronic hepatitis B(CHB) are primarily treated with antiviral therapy using interferon (IFN) and nucleoside (acid) analogues (NAs), and IFN treatment is preferred. Some children can achieve HBsAg clearance (clinical cure) after treatment of single IFN or IFN combined NAs or sequential therapy with IFN and NAs. At present, the challenge is how to apply an individualized antiviral therapy strategy based on IFN to achieve more clinical cure in children with CHB.

【Key words】 Child; Chronic hepatitis B; Interferon; Nucleoside(acid) analogues; Clinical cure

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20200427-00144

HBV 感染是全球重要的公共卫生问题之一。一些成人慢性乙型肝炎(CHB)患者的病情能够在规范抗病毒治疗的情况下得到有效的控制和缓解,少部分患者甚至能够达到临床治愈,但也有部分患者会进展至晚期肝病或肝癌(HCC)。儿童 CHB 患者在基于 IFN 的治疗策略下也有一部分能够达到临床治愈的效果,本文主要阐述这类患者基于 IFN 治疗策略的临床治愈之路。

一、儿童 CHB 临床治愈的定义

儿童 CHB 的治疗目标和成人一样,都是最大限度地长期抑制 HBV 复制,延缓肝病进展、降低肝硬化和 HCC 的发生风险,从而提高长期生存率和改善

生活质量,对于部分适合的患者,应尽可能追求 CHB 的临床治愈^[1-5]。2017 年,美国肝病学会(AASLD)和欧洲肝病学会(EASL)联合发布共识将 CHB “治愈”定义为:(1)完全清除治愈(complete sterilizing cure),即血清 HBsAg 检测不到,同时 HBV DNA 包括肝内 cccDNA 和整合 HBV DNA,完全清除;(2)功能性治愈(factional cure),与 2015 年中国指南中提出的“临床治愈(clinical cure)”概念相似,即有限疗程结束后 HBsAg 和 HBV DNA 持续检测不到,伴或不伴 HBsAg 血清学转换,无残留肝损伤, HCC 风险减低;(3)部分治愈(partial cure),即有限疗程结束后血清 HBV DNA 持续检测不到,但血清

HBsAg 仍可检出^[6-7]。HBsAg 清除是目前公认的临床治愈标准,而临床治愈成为新型抗 HBV 方案的治疗目标,有研究显示治疗后获得 HBsAg 清除或血清学转换的 CHB 患者发生 HCC 和其他肝脏相关并发症的风险大幅降低^[8-9],如果 CHB 患儿获得临床治愈则成年后患 CHB 的风险也将大幅减低。

二、CHB 患儿如何最大限度地获得临床治愈

目前,抗 HBV 的药物主要是 IFN α 类[包括标准 IFN α 、聚乙二醇(Peg)IFN α]和核苷类似物(NAs)。IFN 类通过免疫调节和直接抗病毒治疗两种作用模式抑制病毒,疗程有限,停药后可获得持久疗效,无耐药突变,且有发生 HBsAg 清除的机会,但用药不方便,有一些不良反应。反之,良好的耐受性及便捷的给药方式使 NAs 成为了我国大部分成人 CHB 患者的首选抗病毒方案,其在抑制病毒复制及改善肝脏炎症方面的作用已得到广泛认可,然而 NAs 治疗也存在一些缺陷,包括较低的 HBeAg 血清学转换率、极低的 HBsAg 清除或血清学转换率;需要长期服用及随之而来的药物安全性及耐药问题;难以停药及停药后的高复发率等。根据这两大类药物的特点,儿童 CHB 患者除有禁忌症外首选 IFN 类进行抗病毒治疗成为共识。Sokal 等^[10]报道单用 24 周 IFN α 治疗儿童 CHB 随机对照的国际临床试验结果,治疗组病毒学应答率为 26%(定义 HBV DNA、HBeAg 阴性),HBsAg 清除率 10%,而对照组分别为 11%和 1.2%。单用 IFN α 治疗儿童 CHB 的一系列研究提示 IFN α 治疗可以使小部分患儿获得临床治愈^[11-14]。HBsAg 清除的预测因素为 ALT 2 倍以上的升高、低 HBV DNA 载量、5 岁以下儿童、女性和肝组织有活动性炎症等。

IFN α 通常需隔日注射,用药不方便,随着每周注射 1 次的 PegIFN α -2a 在成人 CHB 中的广泛应用,有学者对 PegIFN α -2a 在 3 岁及以上 CHB 患儿中的应用进行了全球多中心随机对照临床试验,结果提示治疗 48 周组与未治疗组相比在 HBsAg 阴转率(8.9% vs 0),HBeAg 转换(25.7% vs 6.0%)和 HBV DNA 阴转率(16.8% vs 2.0%)方面均有显著性差异(P 均 <0.05)^[15],因此 2018 年 FDA 批准

PegIFN α -2a 用于 3 岁及以上 CHB 患儿的治疗。Liu 等^[16]报告 104 例 2~16 岁 HBeAg 阳性儿童经 PegIFN α -2a 治疗 52 周,停药时 HBsAg 清除和转化率分别是 48.1%和 47.1%,停药 1 年分别是 53.8%和 52.9%。HBsAg 清除的预测因素为年龄、体重、基因 B 型及 HBsAg 从基线至 12 周和 24 周下降的幅度。Fan 等^[17]报告 21 例 3~17 岁 CHB 患者予 PegIFN α -2a 治疗 48 周,20 例不治疗作为对照组,HBsAg 清除率分别是 52%和 5%,HBsAg 转化率 47.6%和 0,3~6 岁效果比 10~17 岁效果更好。从上述研究结果可以看出 PegIFN α -2a 治疗儿童 CHB 患者比成人患者获得更多的临床治愈。

IFN/PegIFN 治疗的疗程一般为 1 年,但越来越多的证据表明延长疗程可提高 HBsAg 和 HBeAg 清除率^[18]。2010 年,有学者在亚太肝病年会上报告了 PegIFN α -2a 延长疗程(96 周)治疗 45 例 8~16 岁 HBeAg 阳性 CHB 患儿效果更好,96 周与 48 周疗程的 HBeAg 转换率分别为 91.9%和 23.8%,HBsAg 阴转率分别为 18.9%和 0,但最佳疗程应根据应答情况确定,并需要考虑对不良反应的耐受情况,一般来说 IFN 类疗程不超过 96 周^[19]。

单一 IFN 治疗效果有限,理论上 IFN 的免疫调节和抗病毒效应与 NAs 直接抑制病毒的作用互补,两者联合效果应优于单用。近年来 NAs 联合或序贯 PegIFN 治疗成人 CHB 的临床研究较多,Ning 等^[20-21]发现在 NAs 经治 CHB 成人联合/序贯使用 PegIFN α 治疗取得了比 PegIFN α 单药治疗更好的 HBsAg 阴转率,并发现患者如果处于基线低 HBsAg 和治疗 24 周 HBsAg 迅速下降的情况下,使用该疗法更容易获得临床治愈。儿童 CHB 患者联合或序贯抗病毒治疗一直在积极的探索之中,既往报道 HBsAg 血清转化率在 0~23%^[22-27],HBsAg 清除或血清转化率较低考虑可能与标准 IFN 治疗仅 24 周有关。印度 Lal 等^[28]前瞻性观察 17 例免疫活动期儿童应用 NAs 序贯联合 Peg-IFN(NAs 治疗 8 周,再联合 Peg-IFN 治疗 44 周停药)治疗效果,与标准治疗组(NA 单药治疗 19 例)相比:HBeAg 血清转换率为 64.7% vs 21.05%,病毒学应答为 94.1% vs 52.6%,HBsAg 血

清转换率为 17.6% vs 5.2%。虽然 HBsAg 血清转换率在序贯组中较高,但在统计学上没有显著性差异 ($P>0.05$), 作者认为可能是由于患儿人数较少造成的。

有学者对 293 例 >1~7 岁 HBeAg 阳性 CHB 和 49 例 HBeAg 阴性 CHB 患者根据应答指导治疗 (RGT) 策略, 应用 IFN 联合拉米夫定 (LAM) 的治疗结果进行了回顾性研究, 按 1 岁一组, 分为 6 组, 发现从低龄到高龄 HBeAg 阳性组的 HBsAg 清除率分别为 66.1%、65.5%、45.7%、41.3%、20.6% 和 27.6%, 显示 HBsAg 清除率与年龄和性别相关, 与治疗前 ALT、HBV DNA 载量、HBV 基因型、肝脏炎症及纤维化程度无显著相关性^[29]; HBeAg 阴性组清除率分别为 71%、75%、14%、17%、0 和 0, 与年龄相关, 与性别、治疗前 ALT 和 HBV DNA 载量、HBV 基因型及肝脏纤维化程度不相关^[30]。以上 2 个研究均提示 CHB 患儿治疗年龄越小, 效果越好。

三、儿童特殊人群的 CHB 患者追求临床治愈的现状

1. 代偿期肝硬化儿童的治疗

如果 CHB 患儿的病情已进展为代偿期肝硬化, 一般主张长期用 NAs 抗病毒治疗以阻止病情进展, 但几乎不能获得 HBsAg 清除/血清学转换率, 如联合 IFN 治疗是否可以获得临床治愈呢? 董漪等^[31]采用 IFN 联合 LAM 治疗 HBeAg 阳性代偿期 CHB 肝硬化儿童 (年龄 ≤ 14 岁) 26 例, 治疗 48 周 HBeAg 清除率为 53.8%, HBeAg 血清学转换率为 46.2%, HBsAg 清除/血清学转换率为 19.2%, HBV DNA 低于检测下限率为 84.6%, ALT 复常率为 96.2%; 随着疗程的延长, HBeAg 清除/血清学转换率、HBsAg 清除/血清学转换率、HBV DNA 低于检测下限率以及 ALT 复常率均逐渐升高, 患者耐受性较好, 提示代偿期肝硬化儿童通过 IFN 联合 NAs 治疗亦可获得 HBsAg 清除。

2. 婴儿期 CHB 患者的治疗

针对 1 岁以下、ALT 持续升高和高 HBV 载量婴儿的一项真实世界队列研究, 评估了婴儿 CHB 抗病毒治疗的疗效和安全性^[32]。研究分为 2 组, 第 1 组

(18 例) 在 1 岁前开始 LAM 抗病毒治疗 (每天 4 mg/kg, 1 岁后若未清除 HBsAg, 可加用 IFN); 第 2 组 (11 例) 1 岁后开始 IFN 抗病毒治疗, 3 个月后若 HBV DNA 下降 $< 2 \lg \text{ IU/mL}$, 加用 LAM, 治疗 12 个月 2 组 HBsAg 清除/血清学转换率分别为 83% 和 36%, 结果显示 1 岁前接受治疗的患儿较易获得临床治愈。

3. 免疫耐受期儿童的治疗

近年来, 国内外研究的另一大热点是 HBV 感染免疫耐受期儿童患者的探索性抗病毒治疗。有 2 项研究显示, LAM 联合 IFN 用于此类患者有望达到 HBsAg 消失和血清学转换^[33-34]。Zhu 等^[35-36]开展了一项开放标签随机研究, 纳入 69 例初治的 CHB 免疫耐受期儿童患者 (1~16 岁), 按照 2:1 的比例随机分为抗病毒治疗组和安慰剂组, 抗病毒治疗方案为首先 IFN α 单药治疗 12 周并进行评估, 如果 HBV DNA 降低 $\geq 2 \lg \text{ IU/mL}$, 则继续 IFN α 单药治疗, 直至 72 周时停药; 如果 12 周评估时 HBV DNA 降低 $< 2 \lg \text{ IU/mL}$, 则加用 LAM 治疗至 72 周停 IFN, LAM 单药治疗至 96 周, 96 周评估时治疗组 HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 清除率分别为 32.61% 和 21.74%, 而安慰剂组仅 1 例患者出现自发性 HBeAg 血清学转换, 无患者出现 HBsAg 血清学转换。近期国外的一项 60 例免疫耐受期儿童给予 48 周的恩替卡韦 (ETV)+40 周的 PegIFN 治疗 (ETV 治疗 8 周后加用) 研究, 随访结束 (96 周) 时 HBsAg 清除和血清转化率为 3%^[37]。因此免疫耐受期儿童是否需要抗病毒治疗最迫切的是评估“免疫耐受”是否已经被打破, 若已打破则需要抗病毒治疗, 小部分患者甚至可以获得 HBsAg 清除, 反之继续监测肝脏病情即可。

四、结语

综上所述, 现有研究证据显示 IFN 抗病毒治疗可以使一部分儿童 CHB 患者获得临床治愈, 若延长疗程、联合或序贯 NAs 治疗可能提高 HBsAg 清除率, 但具体治疗策略仍有待进一步验证, 也需要更多数据观察这些治疗方案的安全性。随着抗 HBV 药物不断研发, 进一步追求临床治愈甚至完全清除 cccDNA 必将成为主要的治疗目标。我们现在面临

的挑战是如何应用基于 IFN 抗病毒治疗的个体化策略,以实现儿童 CHB 患者更多的临床治愈。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016.
- [2] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2019, 46(6):423–446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673–4149.2019.06.001.
Chinese Association of Infectious Diseases, Chinese Association of Hepatology. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2019 edition)[J]. *Inter J Epidemiol Infect Dis*, 2019, 46(6):423–446. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673–4149.2019.06.001.
- [3] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10 (1):1–98. DOI: 10.1007/s12072–015–9675–4.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2):370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [5] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4):1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [6] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1296–1313. DOI: 10.1002/hep.29323.
- [7] Testoni B, Levrero M, Zoulim F. Challenges to a cure for HBV infection[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(3):231–242. DOI: 10.1055/s-0037–1606212.
- [8] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads [J]. *Hepatology*, 2013, 57 (2):441–450. DOI: 10.1002/hep.26041.
- [9] Liu F, Wang XW, Chen L, et al. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (12):1253–1261. DOI: 10.1111/apt.13634.
- [10] Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(5): 988–995. DOI: 10.1016/s0016–5085(98)70318–x.
- [11] Ruiz–Moreno M, Rua MJ, Molina J, et al. Prospective, randomized controlled trial of interferon–alpha in children with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 1991, 13(6):1035–1039.
- [12] Narkewicz MR, Smith D, Silverman A, et al. Clearance of chronic hepatitis B virus infection in young children after alpha interferon treatment[J]. *J Pediatr*, 1995, 127(5):815–818. DOI: 10.1016/s0022–3476(95)70181–8.
- [13] Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger[J]. *J Pediatr*, 2004, 145(3):340–345. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.05.046.
- [14] El Sherbini A, Omar A. Treatment of children with HBeAg–positive chronic hepatitis B: a systematic review and meta–analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(12):1103–1110. DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.032.
- [15] Wirth S, Zhang H, Hardikar W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa–2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: The PEG–B–ACTIVE Study[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5):1681–1694. DOI: 10.1002/hep.30050.
- [16] Liu Y, Li H, Yan X, et al. Long–term efficacy and safety of peginterferon in the treatment of children with HBeAg–positive chronic hepatitis B [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26 Suppl 1:69–76. DOI: 10.1111/jvh.13154.
- [17] Fan H, Lin L, Jia S, et al. Interferon alpha treatment leads to a high rate of hepatitis B surface antigen seroconversion in Chinese children with chronic hepatitis B [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26 Suppl 1:77–84. DOI: 10.1111/jvh.13165.
- [18] Vajro P, Tedesco M, Fontanella A, et al. Prolonged and high dose recombinant interferon alpha–2b alone or after prednisone priming accelerates termination of active viral replication in children with chronic hepatitis B infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15 (3):223–231. DOI: 10.1097/00006454–199603000–00010.
- [19] The 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Poster Presentation[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(1): 94–345. DOI: 10.1007/s12072–010–9169–3.
- [20] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa–2a in patients with HBeAg–positive chronic hepatitis B: a randomised open–label trial (OSST trial)[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4):777–784. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044.
- [21] 胡鹏, 尚佳, 张文宏, 等. 核苷(酸)类似物治疗部分应答的乙型肝炎患者通过聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗获得 HBsAg 消失: New Switch 研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10):756–764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2018.10.005.
Hu P, Tang J, Zhang WH, et al. Partial response of hepatitis B patients treated with nucleoside (acid) analogues to Pegylated interferon –2a: A New Switch study [J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26 (10):756–764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2018.10.005.
- [22] Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 (10):1087–1091. DOI: 10.1046/j.1440–1746.2002.02842.x.
- [23] Akman SA, Okcu SC, Halicioğlu O, et al. Therapeutic efficacy of sequential and simultaneous treatments with interferon–alpha and lamivudine in children with chronic hepatitis B [J]. *Pediatr*

- Int, 2007, 49 (6):848-852. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02446.x.
- [24] Ozgenç F, Dikici B, Targan S, et al. Comparison of antiviral effect of lamivudine with interferon- α 2a versus - α 2b in children with chronic hepatitis B infection[J]. *Antivir Ther*, 2004, 9(1):23-26.
- [25] Kansu A, Doğanç T, Akman SA, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon- α 2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection [J]. *Antivir Ther*, 2006, 11(2):255-261.
- [26] Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, et al. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone [J]. *Pediatr Int*, 2002, 44(5):517-521. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2002.01607.x.
- [27] Al-Mahtab M, Rahman S, Akbar SM, et al. Combination therapy of lamivudine and interferon - α in pediatric patients with chronic hepatitis B in Bangladesh: a safe and effective therapeutic approach for pediatric CHB patients in developing countries[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 23 (2):659-664. DOI: 10.1177/039463201002300231.
- [28] Lal BB, Sood V, Khanna R, et al. Pegylated interferon-based sequential therapy for treatment of HBeAg reactive pediatric chronic hepatitis B -First study in children [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37 (4):326-334. DOI: 10.1007/s12664-018-0878-1.
- [29] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 1~7 岁慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性儿童经抗病毒治疗 HBsAg 清除率的回顾性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24 (10):738-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005.
- Zhu SS, Dong Y, Xu ZQ, et al. Retrospective study on HBsAg clearance rate of HBeAg-positive children aged 1-7 years with chronic hepatitis B treated with antiviral therapy[J]. *Chin J Hepatology*, 2016, 24(10):738-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005.
- [30] 朱世殊, 董漪, 王丽旻, 等. 1~7 岁儿童 E 抗原阴性慢性乙型病毒性肝炎肝脏病理特征及抗病毒治疗效果 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54 (8):587-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.006.
- Zhu SS, Dong Y, Wang LM, et al. Hepatic pathological characteristics and antiviral effect of E-antigen negative chronic viral hepatitis B in children aged 1-7 years[J]. *Chin J Pediatr*, 2016, 54(8):587-591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.006.
- [31] 董漪, 张鸿飞, 徐志强, 等. 干扰素联合拉米夫定治疗 HBeAg 阳性代偿期乙型肝炎肝硬化儿童患者疗效和安全性研究[J]. *传染病信息*, 2015, 28 (5):279-283. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2015.05.006.
- Dong Y, Zhang HF, Xu ZQ, et al. Efficacy and safety of interferon combined with lamivudine in the treatment of HBeAg positive compensatory hepatitis B cirrhosis in children[J]. *Information on Infectious Diseases*, 2015, 28(5):279-283. DOI: 10.3969/J.issn.1007-8134.2015.05.006.
- [32] Zhu S, Dong Y, Wang L, et al. Early initiation of antiviral therapy contributes to a rapid and significant loss of serum HBsAg in infantile-onset hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5):871-875. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.009.
- [33] D'Antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudine/interferon- α treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(2):228-233. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.09.020.
- [34] Poddar U, Yachha SK, Agarwal J, et al. Cure for immune-tolerant hepatitis B in children: is it an achievable target with sequential combo therapy with lamivudine and interferon? [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(5):311-316. DOI: 10.1111/jvh.12007.
- [35] Zhu S, Zhang H, Dong Y, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characters: a pilot open-label randomized study [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1123-1128. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.037.
- [36] 朱世殊, 董漪, 张鸿飞, 等. 慢性乙型肝炎儿童免疫耐受期随机对照干扰素序贯联合拉米夫定抗病毒治疗的疗效影响因素研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27 (8):604-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.004.
- Zhu SS, Dong Y, Zhang HF, et al. Effect of randomized controlled interferon sequential therapy combined with lamivudine in children with chronic hepatitis B during immune tolerance [J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27 (8):604-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.004.
- [37] Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, et al. Combination of entecavir/peginterferon alfa-2a in children with hepatitis B e antigen-positive immune tolerant chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6):2326-2337. DOI: 10.1002/hep.30312.

(收稿日期:2020-04-27)